Karboksilik Asitler ve Nitriller

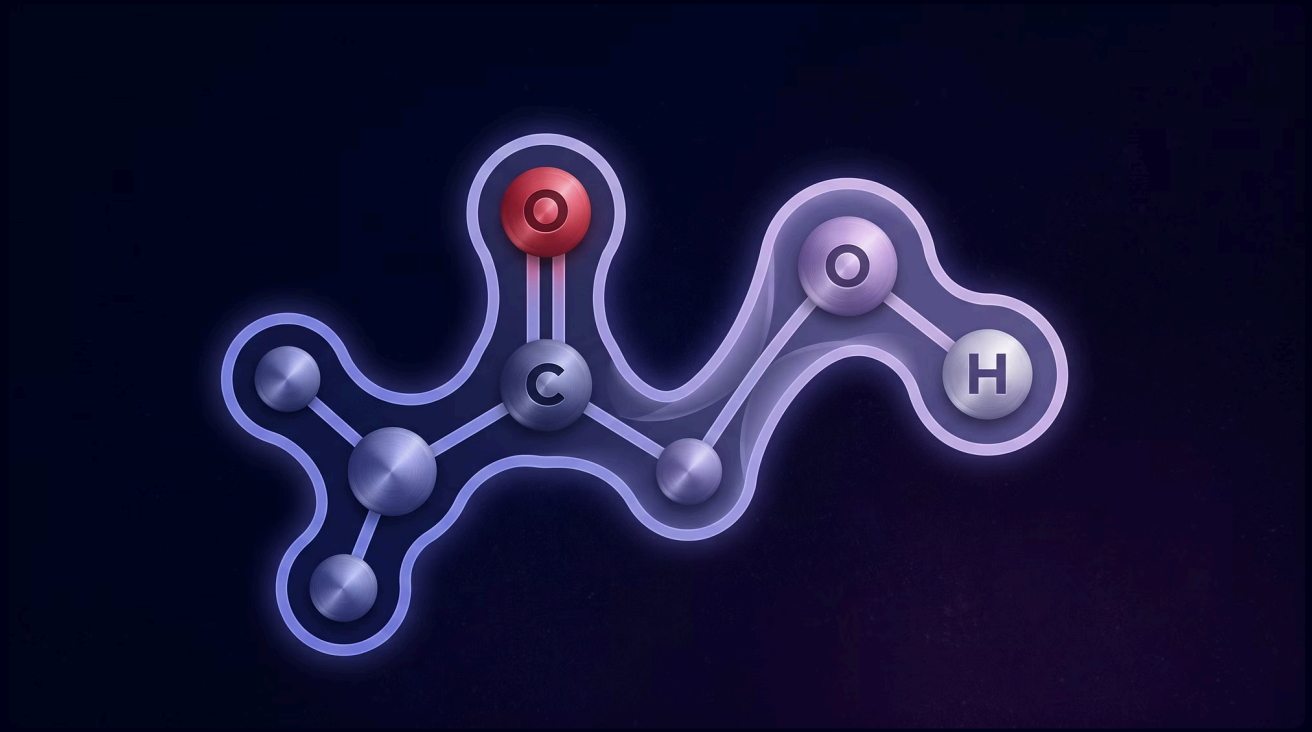
Yapısal Mimari, İsimlendirme ve Fiziksel Özellikler

DERS SUNUMU TERADİGMA

Bir Soru ile Başlayalım

Elindeki sirkeyi düşün. O ekşi kokuyu veren molekül, hem mutfağında hem de hücrelerinde çalışıyor.

Peki atomlar bu kadar hassas bir düzeni nasıl taşır?



Karboksil Grubu: İki Grubun Birleşimi

Karboksil grubu (–COOH), iki tanıdık yapıyı aynı karbon üzerinde bir araya getirir:

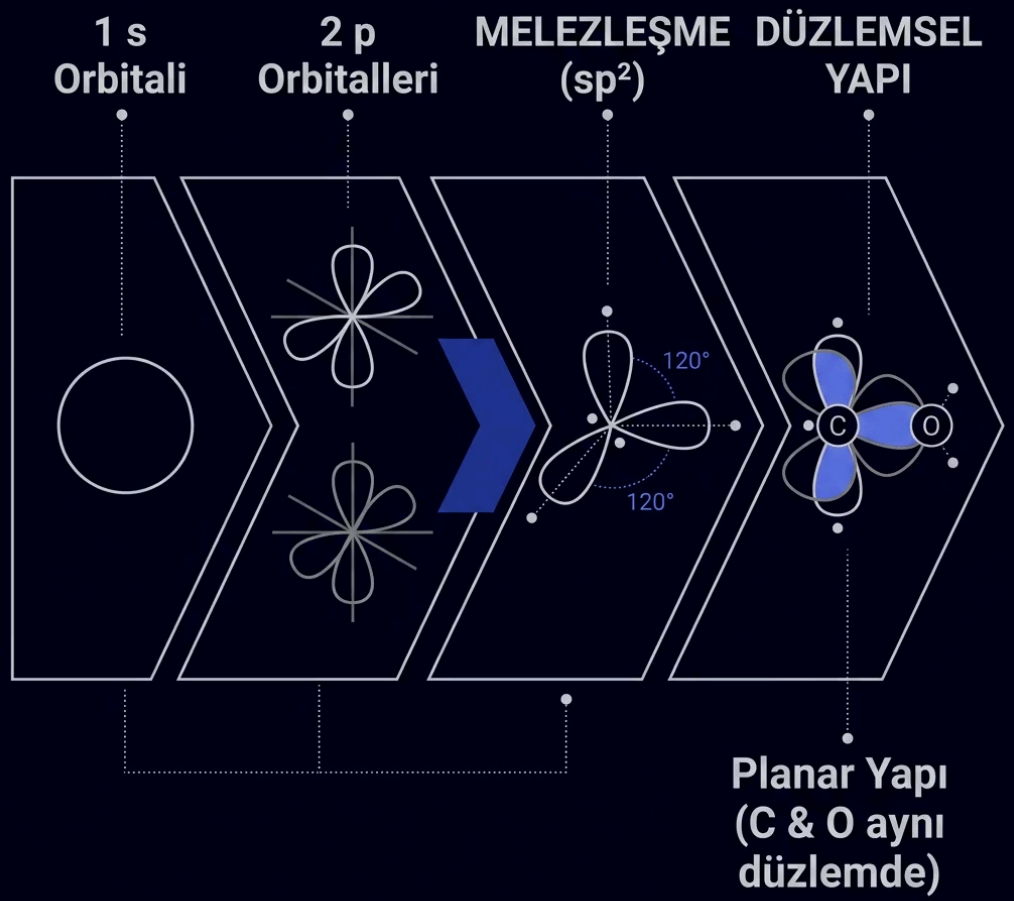
- Karbonil grubu (C=O) → aldehit ve ketonlarda bulunur
- Hidroksil grubu (–OH) → alkollerde bulunur

Birleştiklerinde ise yepyeni bir özellik ortaya çıkar: **Asitlik**

> Tıpkı yanıcı hidrojen ile yakıcı oksijenin birleşip ateş söndüren suyu oluşturması gibi.

sp² Hibritleşmesi: Düzlemsel Yapının Temeli

Karboksil grubunun merkez karbonu sp² hibritleşmesine sahiptir.



Orbital Birleşimi

1 adet s + 2 adet p orbitali → 3 eşdeğer sp² orbitali

Açısal Düzen

Bu 3 orbital birbirinden 120° uzakta konumlanır

Sonuç: Planar Yapı

Karbon ve oksijen atomları aynı düzlemde yer alır

> Düzlemsellik, biyolojik reseptörlere "anahtar-kilit" uyumu için kritik bir tasarım ögesidir.

Mikrodalga Ölçümleri: Geometrik Hassasiyet

Gaz fazındaki asetik asidin bağ açıları mikrodalga spektroskopisiyle ölçülmüştür:

O=C–O Bağ Açısı

Yaklaşık **122°**

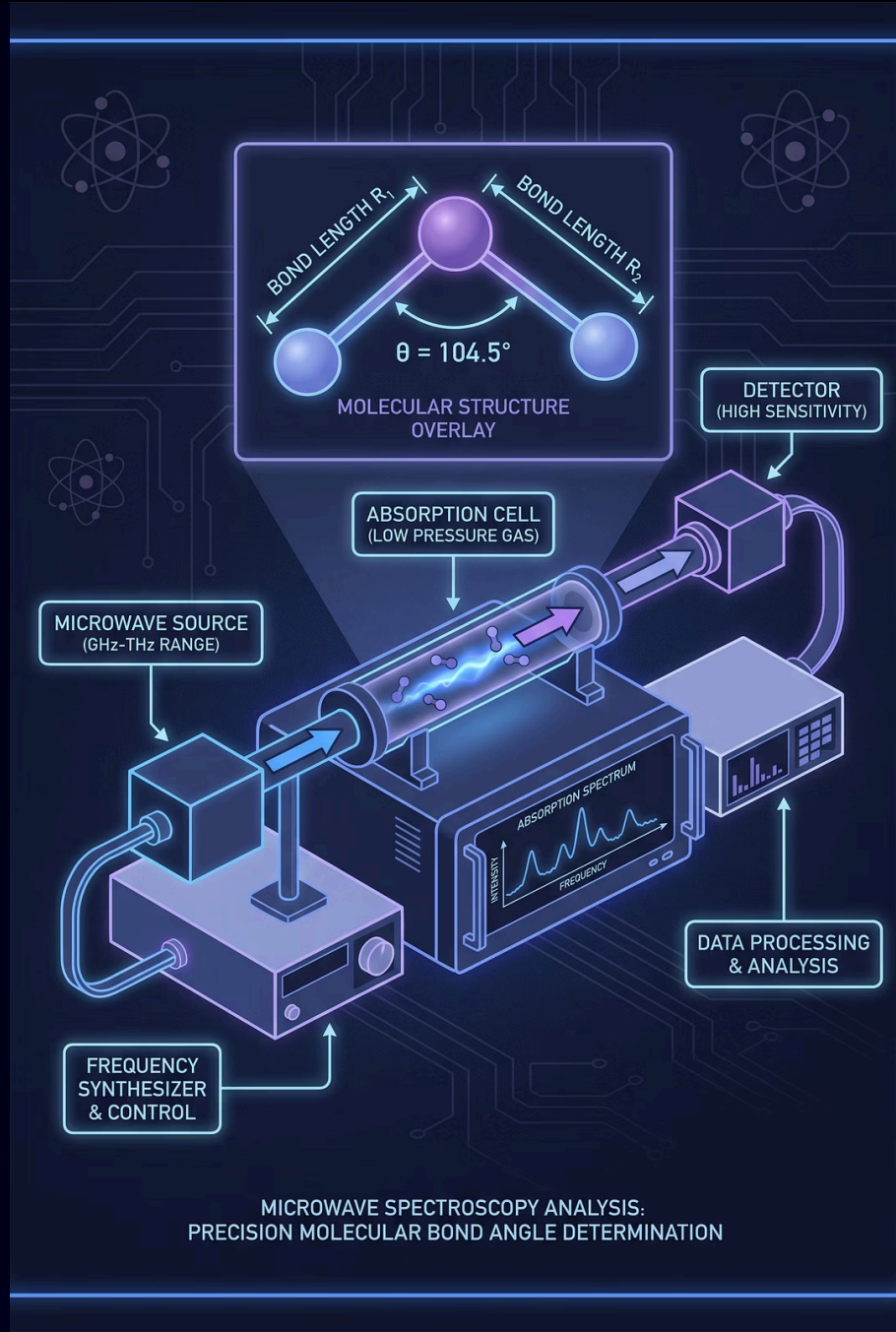
C–C=O Bağ Açısı

Yaklaşık **119°**

İdeal sp² Açısı

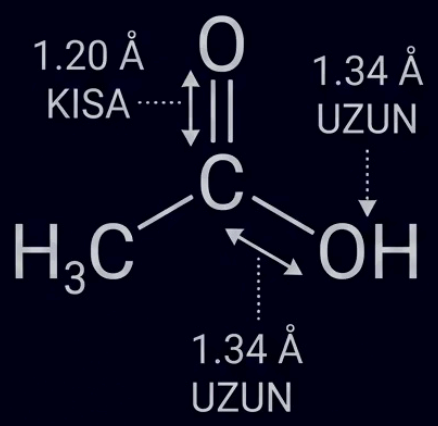
120° — sapma kasıtlı bir elektronik denge

Bu sapma, bir hata değil; molekülün dipol momentini ve hidrojen bağı potansiyelini belirleyen **hassas bir ince ayardır.**

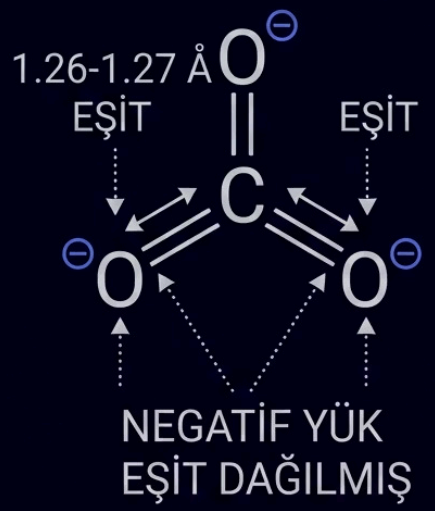


Rezonans: Yükü İki Oksijene Eşit Dağıtmak

Asetik Asit (CH_3COOH)



Asetat İyonu (CH_3COO^-)



Asetik asit protonunu verdiğinde asetat iyonu (CH_3COO^-) oluşur.
Negatif yük tek bir oksijende hapsolmaz; iki oksijen arasında eşit yayılır.

> X-ışını kristalografisi bu eşitliği doğrudan ölçerek kanıtlamıştır.

Asetik Asit
C=O → **1.20 Å** (kısa), C–OH → **1.34 Å** (uzun)

Asetat İyonu
Her iki C–O bağı da **1.26–1.27 Å** — eşit uzunluk

Rezonansın Asitliğe Katkısı

Yük paylaşımı, karboksilik asitleri neden bu kadar güçlü asit yapar?

1

Alkoller ($R–O^-$)

Negatif yük tek oksijende hapsolur → **kararsız iyon**

2

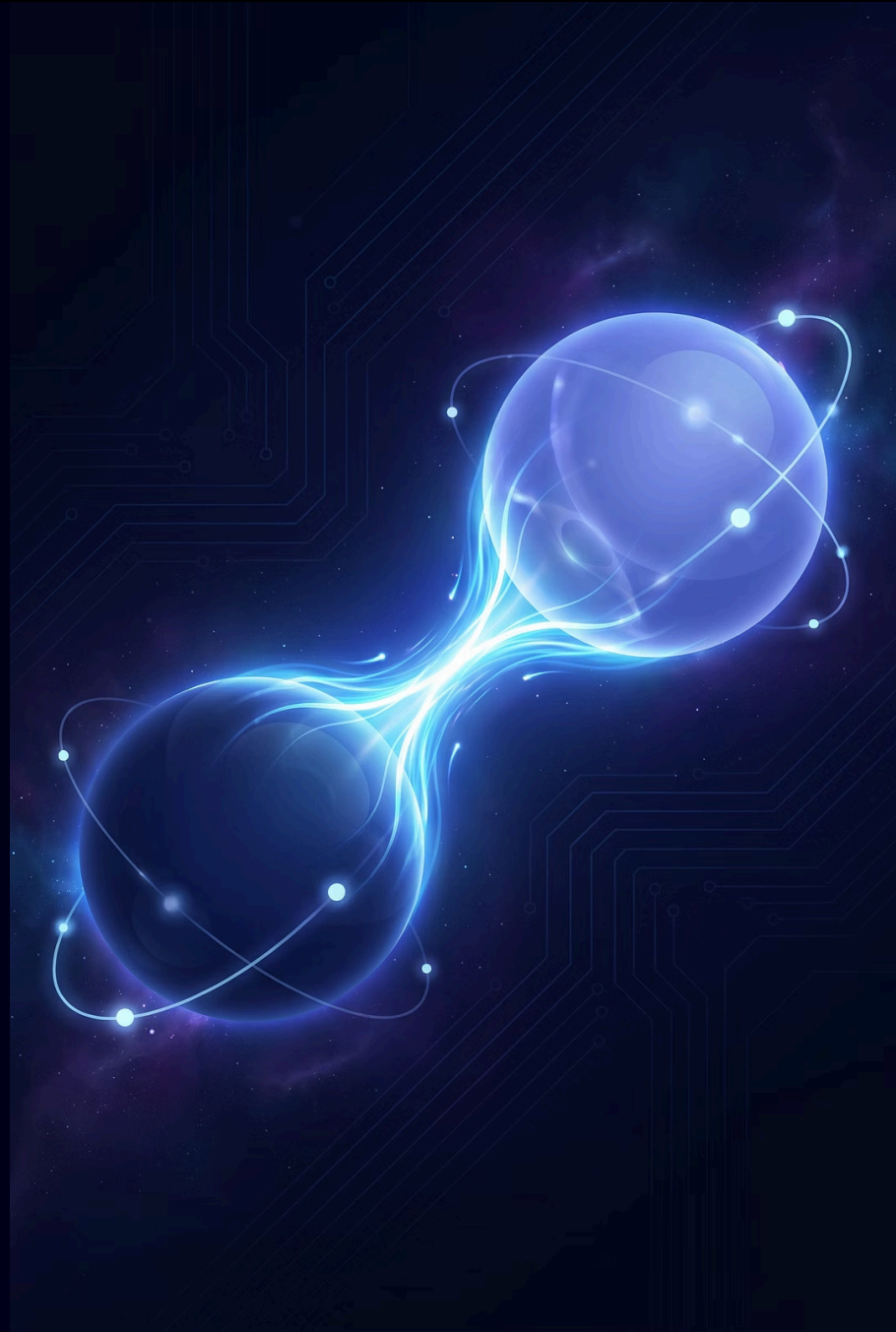
Karboksilik Asitler

Yük iki oksigende yayılır → **kararlı iyon**

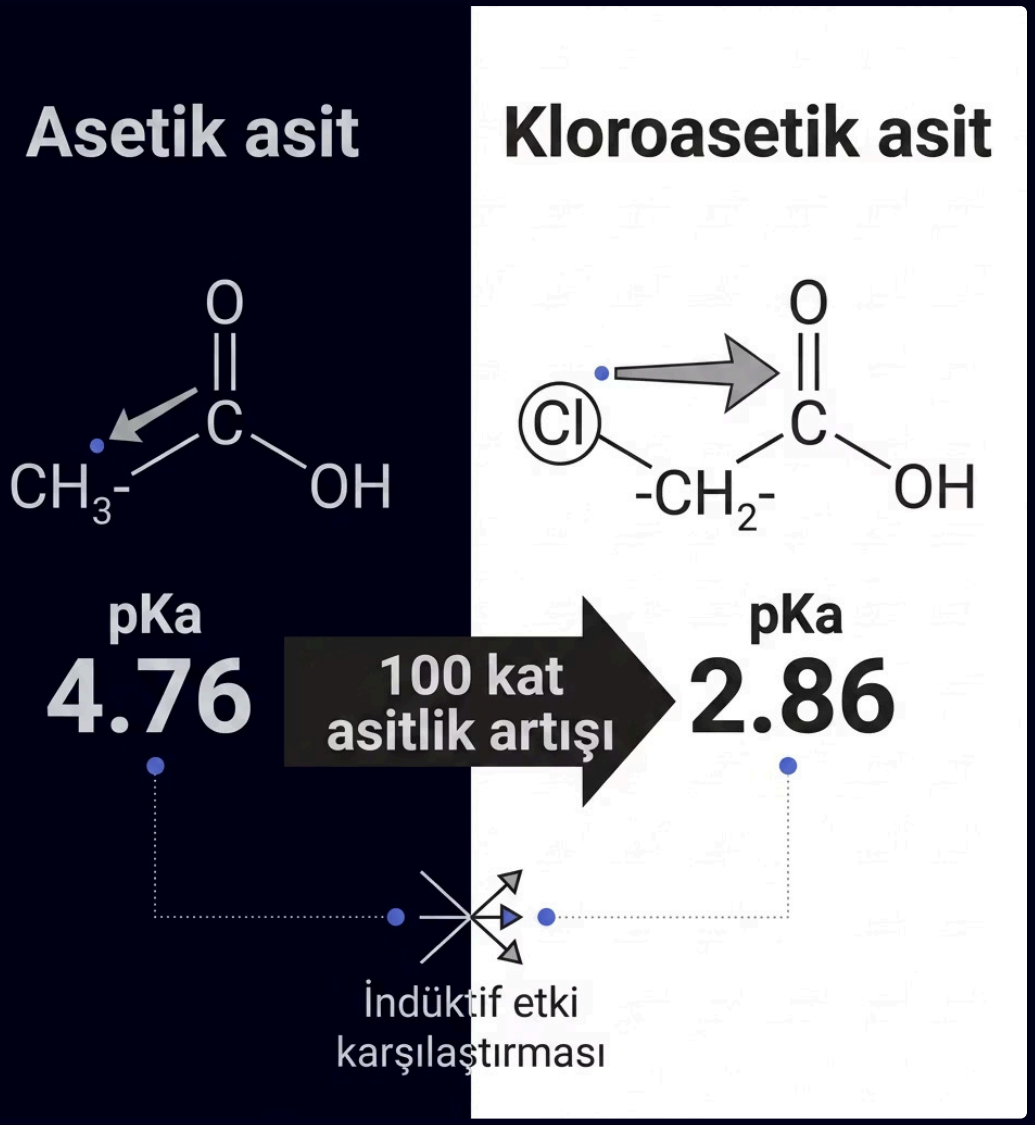
3

Sonuç

Karboksilik asitler alkollere göre yaklaşık **yüz milyar kat** daha asidiktir (pKa ≈ 4.76 vs pKa ≈ 16)



İndüktif Etki: Uzaktan Kontrol



Molekülün bir ucundaki atom, diğer ucundaki asitliği değiştirebilir.

Klor atomu, sigma bağları üzerinden elektronları kendine çeker → karboksil grubundaki proton daha kolay ayrılır.

> Bu, asitliğin yaklaşık **100 kat artması** demektir — tek bir atom değişikliğiyle.

Asetik Asit
CH_3COOH → pKa = **4.76**

Kloroasetik Asit
$Cl–CH_2–COOH$ → pKa = **2.86**

İsimlendirme: Tarih ve Doğadan İzler

Karboksilik asitlerin tarihsel isimleri, keşfedildikleri kaynağa işaret eder:

Formik Asit (HCOOH)

Latince *Formica* = Karınca

Asetik Asit (CH_3COOH)

Latince *Acetum* = Sirke

Bütirik Asit (C4)

Latince *Butyrum* = Tereyağı

Valerik Asit (C5)

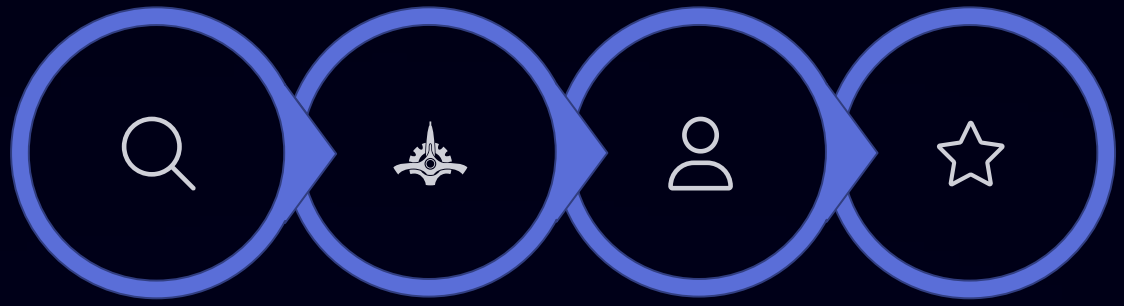
Valeriana = Kedi otu bitkisi

Kaproik, Kaprilik, Kaprik

Latince *Caper* = Keçi

IUPAC Sistemi: Karbon Sayısına Dayalı Düzen

Karbon sayısı arttıkça isim ve özellikler öngörülebilir bir düzende değişir:

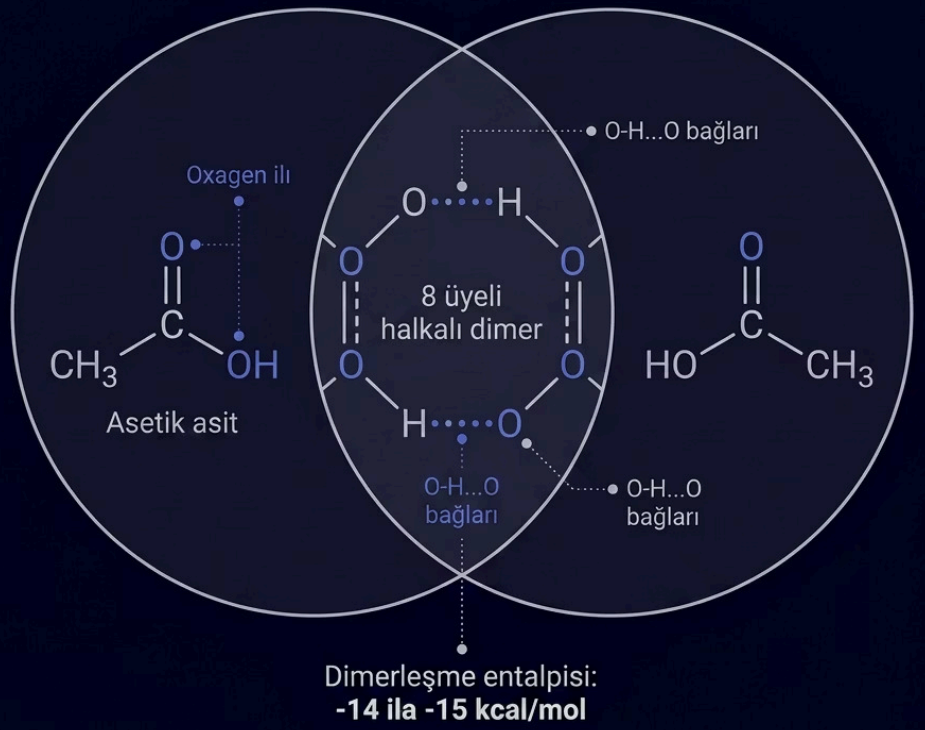


Metanoik Asit | Etanoik Asit | Propanoik Asit | Bütanoik Asit

1	**Metanoik Asit** 1 karbon — $HCOOH$
2	**Etanoik Asit** 2 karbon — CH_3COOH
3	**Propanoik Asit** 3 karbon — C_2H_5COOH
4	**Bütanoik Asit** 4 karbon — C_3H_7COOH

Fiziksel özellikler (kaynama noktası, çözünürlük) bu seriyle matematiksel bir nizam içinde değişir.

Dimerleşme: Moleküllerin İkili Sarılması

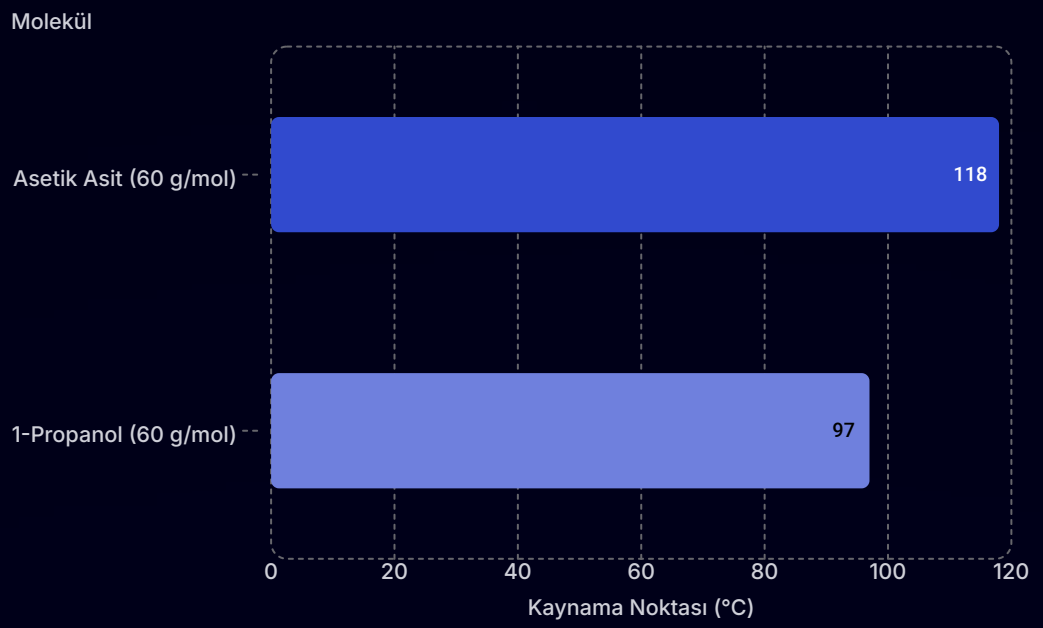


İki karboksilik asit molekülü, iki adet hidrojen bağı kurarak **8 üyeli halkalı bir dimer** oluşturur.

- Bu yapı, asetik asit gaz fazına geçtiğinde bile çiftler halinde kalmaya devam eder
- Dimerleşme entalpisi: yaklaşık **−14 ile −15 kcal/mol** (ekzotermik)
- Hidrojen bağlarından gelen enerji kazancı, entropi kaybını fazlasıyla karşılar

> İki insanın karşılıklı durup her iki elleriyle birbirine tutunması gibi — ama moleküler ölçekte.

Dimerleşme Kaynama Noktasını Neden Yükseltir?



Benzer ağırlıkta olmalarına rağmen asetik asit çok daha geç kaynar.

> Asetik asit (60 g/mol): kaynama noktası **118°C** — 1-propanol (60 g/mol): kaynama noktası **97°C**

Eğer bu dimerleşme özelliği olmasaydı, sirke oda sıcaklığında bir **gaz** olurdu ve hücrelerinizdeki metabolik ara ürünler uçup giderdi.

Çözünürlük ve Zincir Uzunluğu

Kısa Zincir (1–4 C)

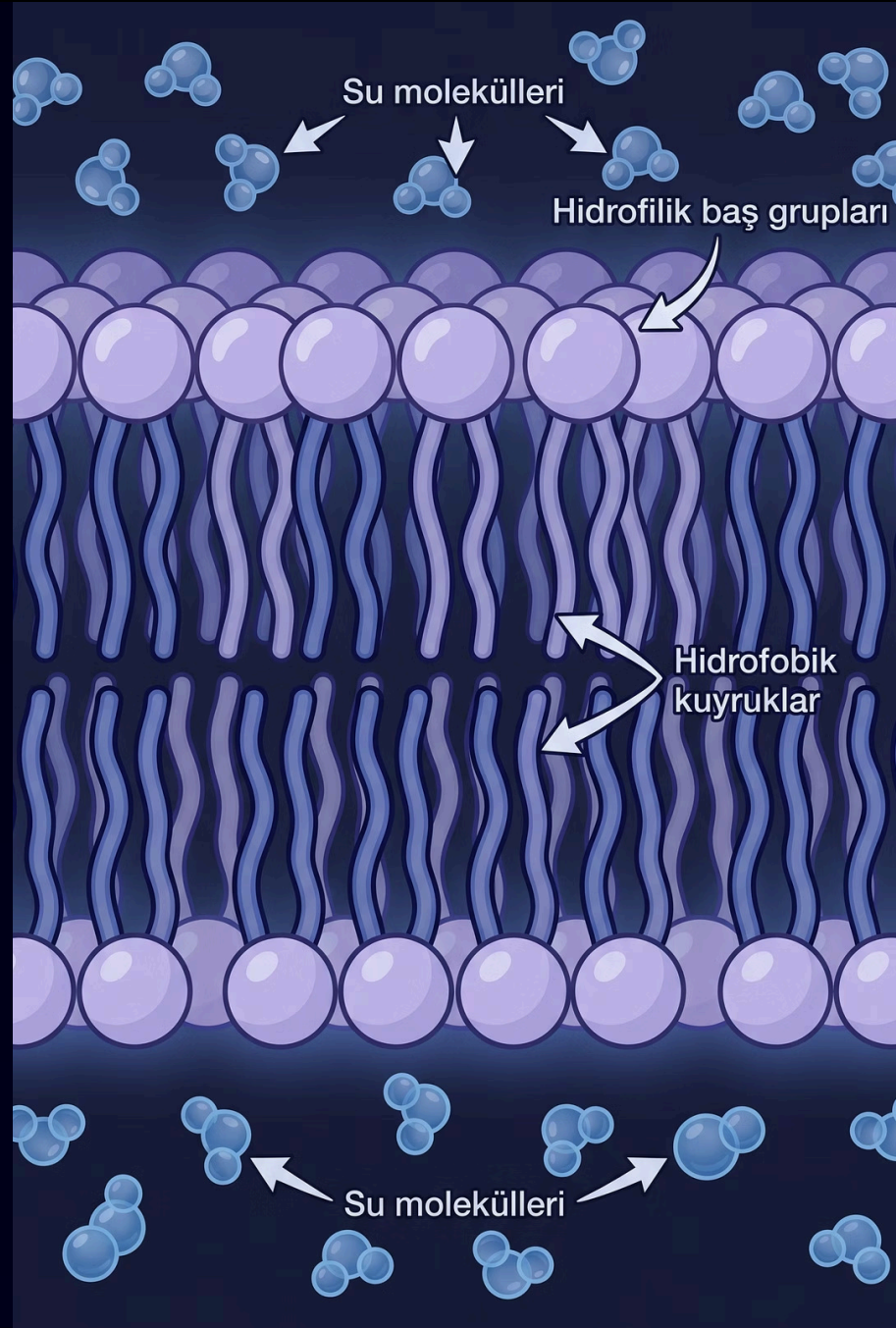
Su ile her oranda karışır → **hidrofilik**

Uzun Zincir

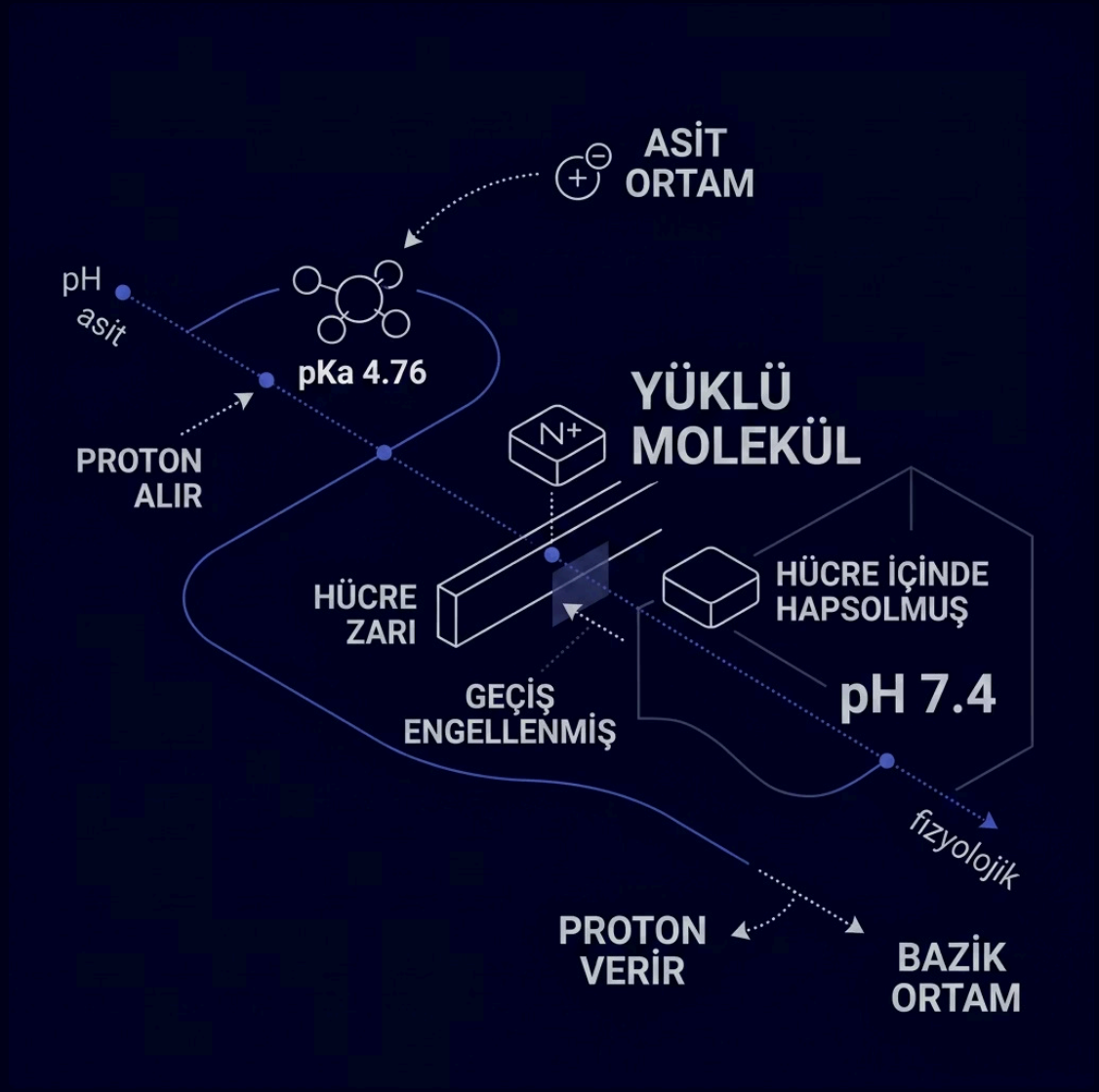
Hidrofobik kuyruk baskın gelir → çözünürlük düşer

Bu denge biyolojide kritik bir işlev taşır:

> Uzun zincirli yağ asitlerinin hidrofobik özelliği, hücre zarlarının "su geçirmez duvar" gibi inşa edilmesini sağlar.



pKa ve Biyolojik Tamponlama



Karboksilik asitler zayıf asitlerdir ve suda tamamen iyonlaşmazlar — bu "zayıflık" aslında bir güçtür. Ortam asitleştiğinde fazla protonu geri alır, bazikleştiğinde proton verir → pH sabit tutulur.

pKa = 4.76
Asetik asidin pKa değeri

Fizyolojik pH ≈ 7.4
Asitler iyonlaşmış (negatif yüklü) halde bulunur

Hücre İçinde Hapsolma
Yüklü moleküller hücre zarından geçemez → kullanılır

Nitril Grubu: Doğrusal Ok Yapısı

Nitriller, karbon ve azotun üçlü bağla bağlandığı (–C≡N) yapılardır.

sp Hibritleşmesi

Karbon ve azot atomları sp hibritleşmesine sahiptir

180° Açı

Kusursuz doğrusallık — orbital açısı tam 180°

Üçlü Bağ

1 sigma + 2 pi bağından oluşur

Bağ Uzunluğu

C–N bağı: yaklaşık **1.16 Å** — son derece kısa ve güçlü

Doğrusal Yapının Biyolojik Avantajı

Nitril grubunun lineer geometrisi, enzimlerin dar ve derin ceplerine nüfuz etmeye idealdir.

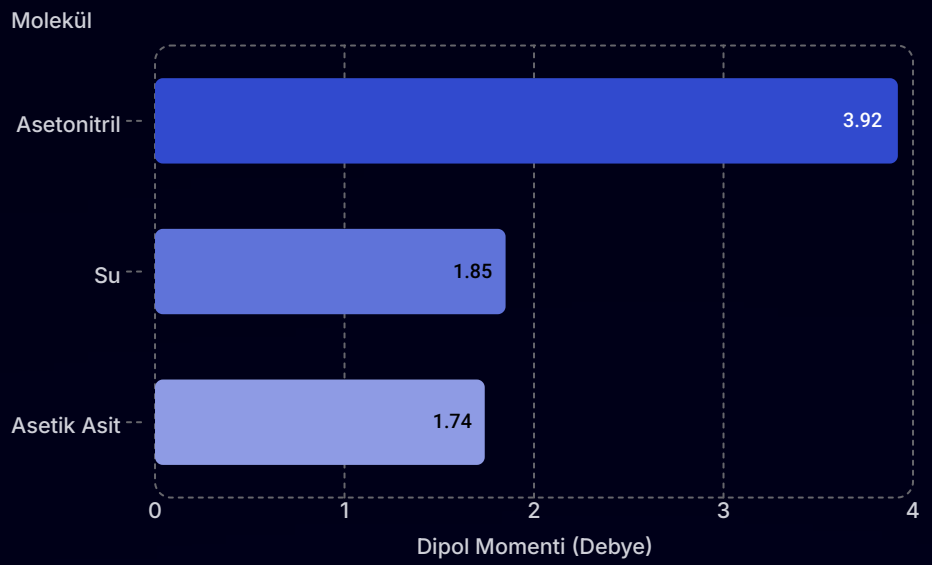
Tıpkı bir iğnenin dar delikten geçmesi gibi

Vildagliptin (tip 2 diyabet ilacı): nitril grubu enzimin aktif bölgesine hassasça yerleşerek kan şekerini düzenleyen hormonların yıkımını engeller.

> Eğer nitril grubu bükülmüş olsaydı, bu "moleküler anahtar" kilit deliğine giremezdi.

Nitril Grubunun Dipol Momenti

Azotun yüksek elektronegatifliği, nitrillere olağanüstü bir polarite kazandırır:



Bu yüksek polarite nitrilleri laboratuvarlarda polar maddeleri çözmede vazgeçilmez bir çözücü yapar ve biyolojik ortamda hedef protein tarafından "fark edilmelerini" sağlar.

Asetonitril

3.44 – 3.92 Debye — olağanüstü polarite

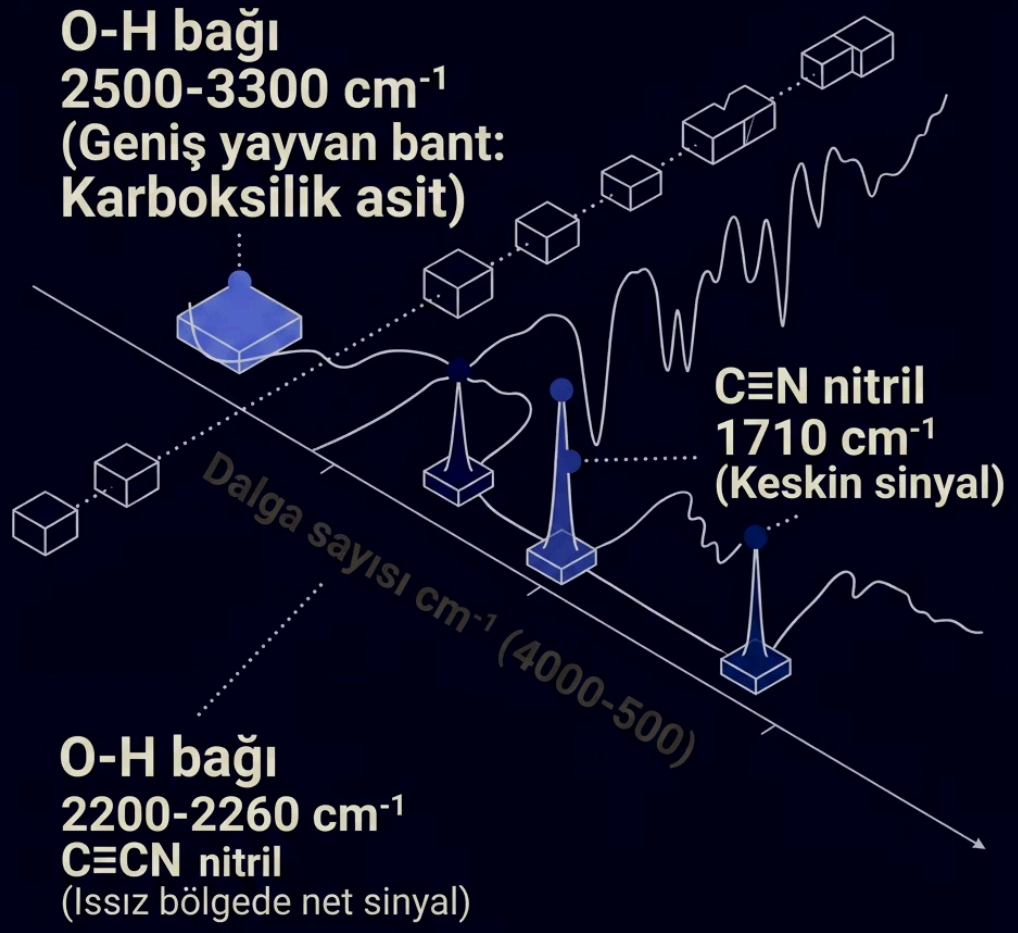
Su

1.85 Debye — referans değer

Asetik Asit

~1.74 Debye — karşılaştırma

IR Spektroskopisi: Moleküllerin Sesi



Atomlar arası bağlar esnek yaylar gibi titreşir; IR ışığı bu titreşimleri uyarır ve soğurulur.
Bu sinyaller, karmaşık karışımlar içinde bile molekülün kimliğini parmak izi gibi ortaya koyar.

Karboksilik Asit O–H
2500–3300 cm^{-1} → geniş, yayvan bant

Karbonil C=O
~1710 cm^{-1} → keskin sinyal

Nitril C≡N
2200–2260 cm^{-1} → spektrumun "ıssız" bölgesinde net sinyal

X-Işını ve Mikrodalga: Atomik Haritalar

İki farklı teknik, moleküllerin yapısını farklı biçimlerde "görünür" kılar:

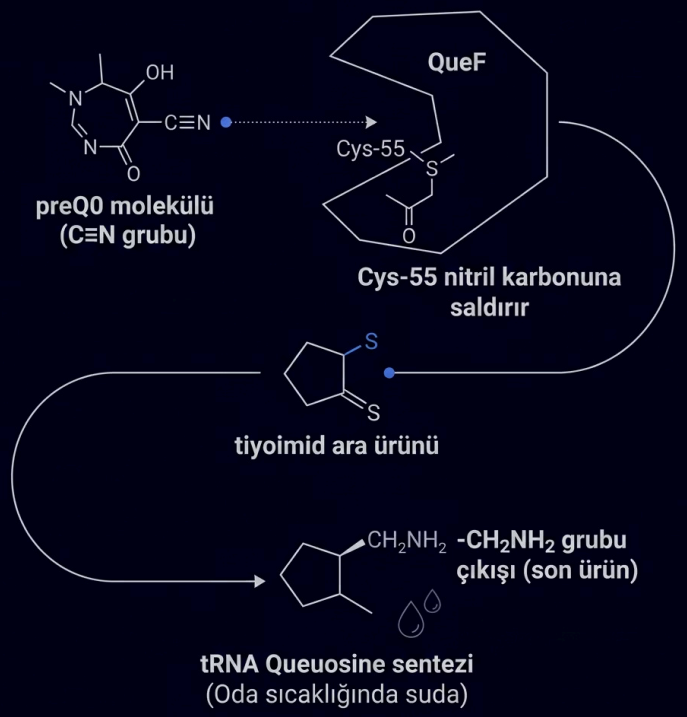
Mikrodalga Spektroskopisi

Moleküllerin dönme hareketlerini inceler, bağ açılarını belirler

X-Işını Kırınımı

Kristal haldeki moleküllerin atomik haritasını çıkarır; asetat iyonundaki bağ eşitliğini ve dimerleşme halkasını doğrudan ispatlar

QueF Enzimi: Nitril Kimyasının Biyolojik Ustası



QueF, biyolojide bilinen tek "nitril redüktaz" enzimidir.

01

Görev

tRNA yapısındaki Queuosine (Q) molekülünün sentezinde görev alır

02

Reaksiyon

preQ0 molekülündeki C≡N grubunu, $-CH_2NH_2$ grubuna indirger

03

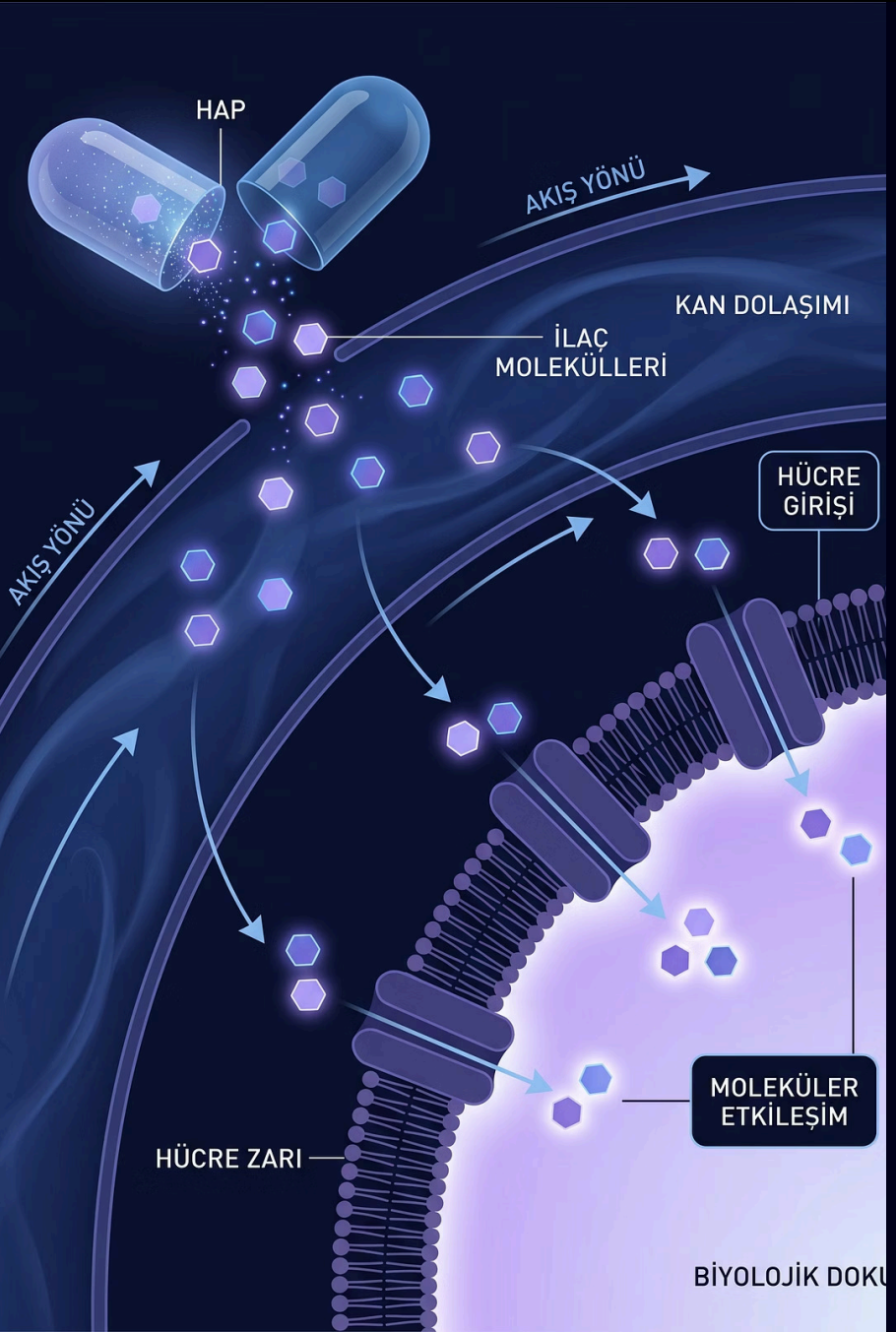
Mekanizma

Aktif bölgedeki **Cys-55** amino asidi nitril karbonuna saldırarak "tiyoimid" ara ürünü oluşturur

04

Olağanüstü Performans

Bu zorlu işlemi **oda sıcaklığında, suyun içinde, saniyenin kesirleri içinde** gerçekleştirir



İlaç Tasarımında Biyoizosterizm

Nitriller, ilaç tasarımında karboksil grubunun işlevsel yedeği olarak kullanılır.

Zar Geçirgenliği

Nitril grubu iyonlaşmaz → hücre zarından ve kan-beyin bariyerinden daha kolay geçer

Uzun Etki Süresi

Karaciğer enzimleri nitril grubunu güçlükle parçalar → ilaç vücutta **daha uzun süre** etkili kalır

Kovalent Modülasyon

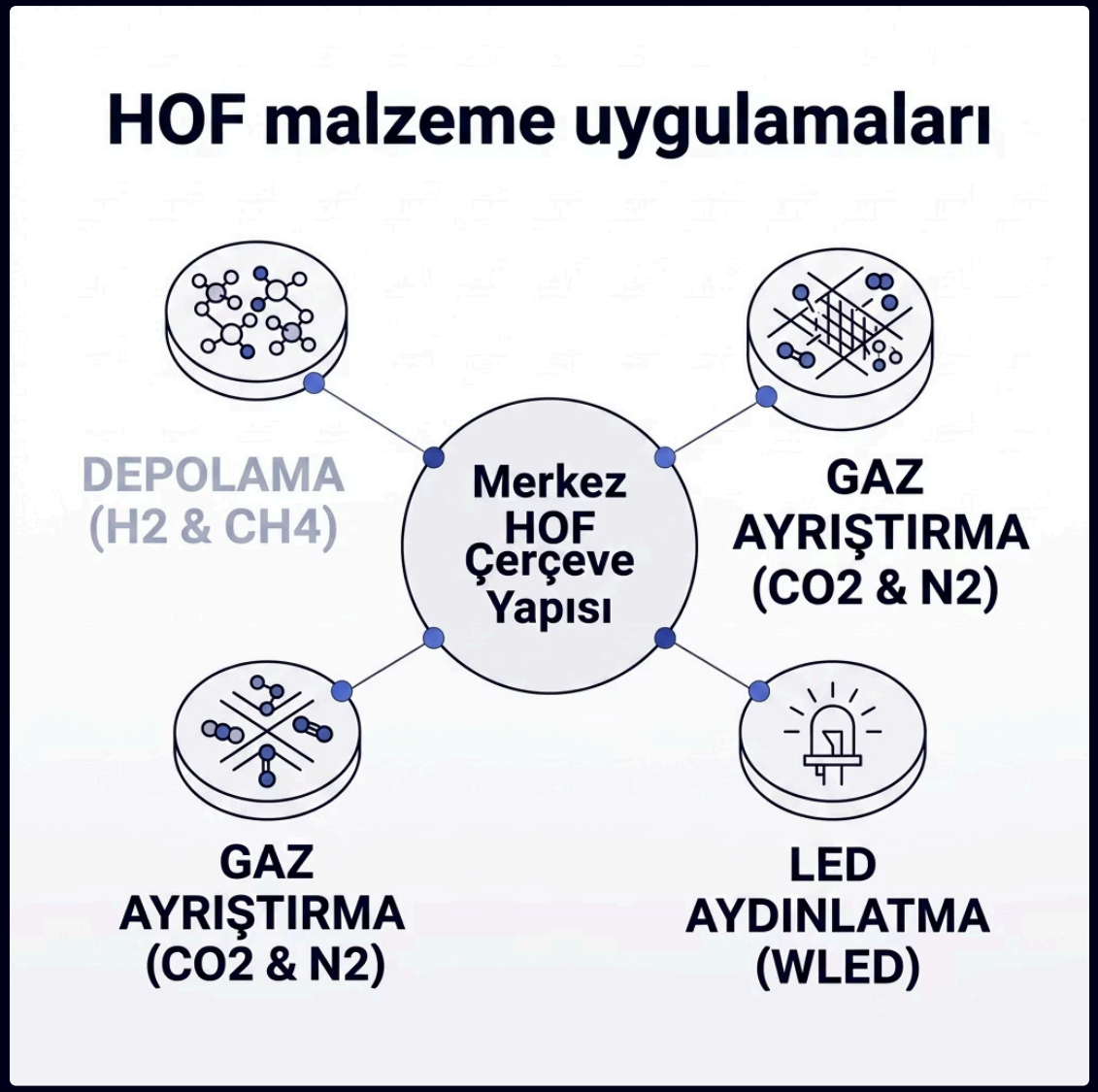
Bazı durumlarda enzimin aktif bölgesiyle **geri dönüşümlü kovalent bağ** kurarak enzim aktivitesini modüle eder

HOFs: Zayıf Bağlardan Güçlü Malzemeler

Karboksilik asitlerin dimerleşmesi ve nitrillerin yönelim yeteneği, **Hidrojen Bağlı Organik Çerçeveler (HOFs)** adlı malzemelerin temelini oluşturur.

Kullanım alanları:

- Hidrojen ve metan gibi yakıtların depolanması
- CO_2 ve N_2 gazlarının birbirinden ayrılması
- Daha verimli LED aydınlatma (WLED) teknolojisi



Metal İçermez
Hafif ve biyolojik uyumlu

Onarılabilir
Çözüp tekrar kristalleştirerek onarılabilir

Günlük Hayatta Nitril: Eldivenler ve Lifler

Nitril grubunun kimyasal özellikleri, kullandığımız ürünlerde somut koruma sağlar:

Nitril Bütadien Kauçuk (NBR)

Polimer zincirleri arasında güçlü dipol-dipol etkileşimleri → kimyasallara, yağlara ve delinmeye karşı üstün direnç

Poliakrilonitril (PAN)

"Orlon/Akrilik yün" olarak bilinir → güvelere ve güneş ışığına karşı doğal yünden daha dayanıklı

Dersin Özeti: Atomdan Hayata Uzanan Nizam

Bu derste incelediğimiz her özellik, belirli bir işleve hizmet edecek biçimde tertip edilmiştir:

Rezonans

Yükü iki oksijene eşit dağıtarak iyonu kararlı kılar

Dimerleşme

Küçük asitlerin sıvı fazda kalmasını sağlar, hayatı mümkün kılar

pKa = 4.76

Fizyolojik pH'da asitlerin hücre içinde hapsolmasını sağlar

Nitrilin Lineer Yapısı

Enzim tünellerine anahtar gibi uyar

QueF Enzimi

Laboratuvarda tehlikeli koşullar gerektiren işlemi saniyede yapar

Karbon atomu, biyolojik tampon oluşturacağını öngörerek pKa değerini kendisi belirleyemez. Bu özellikler, belirli fonksiyonları yerine getirmek üzere moleküllere **empoze edilmiştir.**